



TITLE:

Flow Microreactor Synthesis Using Short-Lived Organolithium Intermediates(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Takahashi, Yusuke

CITATION:

Takahashi, Yusuke. Flow Microreactor Synthesis Using Short-Lived Organolithium Intermediates. 京都大学, 2016, 博士(工学)

ISSUE DATE:

2016-05-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k19895>

RIGHT:

許諾条件により本文は2017-05-01に公開

京都大学	博士（工学）	氏名	高橋 裕輔
論文題目	Flow Microreactor Synthesis Using Short-Lived Organolithium Intermediates (短寿命有機リチウム中間体を用いたフローマイクロリアクター合成)		
(論文内容の要旨)			
<p>医薬や電子材料などの機能性物質や生物活性物質は我々の生活において必要不可欠な役割を果たしており、その生産のためには優れた合成法が必要不可欠である。これまでも触媒を用いた効率的な合成法や、環境調和型の合成法などの開発が盛んに行われてきた。しかし、さらに迅速かつ効率的な合成手法の開発が、実験的合成だけでなく工業的生産の観点から大きな社会的要求となっている。</p> <p>化学的分子変換において、高活性中間体の利用は、迅速な反応を実現するための最も一般的な方法である。しかしながら、高活性中間体はその反応性ゆえに分解や本来意図したものとは異なる反応を引き起こすことがしばしば問題となる。そのような活性種の代表的な例として、有機典型金属種の中で最も反応性の高い有機リチウム種が挙げられる。有機リチウム種は有機化合物の骨格となる炭素-炭素結合を生成するための優れた活性種であるが、従来のバッチ型反応器を用いた場合、副反応を抑制するために極低温条件下を必要とし、またゆっくり滴下するなどの慎重な操作が要求されることが多い。このような制約は工業的生産において大きな障害となる。</p> <p>一方、近年微細構造を有するフロー型の反応器すなわちフローマイクロリアクターの利用が大きな注目を集めている。フローマイクロリアクターは、短い拡散距離に由来する高速混合、単位体積あたりの表面積が大きいことに由来する効率的温度制御、微細構造ならびにフロー系であることに由来する極めて精密な滞留時間制御といった優れた特長を有している。これらの特長を活かすことにより、従来のバッチ型反応器よりも高度な反応制御を行うことが可能となる。そこで、フローマイクロリアクターの特長を利用して、高活性中間体の発生を行うとともにそれらの反応性を制御して合成反応へと利用することができれば、迅速かつ高選択的な合成法の開発ができるのではないかと期待される。さらに、複数のフローマイクロリアクターを連結させることによって、これまでは原理的に実質的に不可能であった短寿命高活性中間体を利用した多段階反応の実現も期待できる。また、フロー合成では連続的な送液を行うことによって生産量の増大が可能であり、バッチ型反応器におけるスケールアップの問題が少なくなることから、実験室レベルの検討から実生産へ短時間で移行できることも期待できる。そのため、フローマイクロ合成は、工業的生産にも適している。</p> <p>そのような背景のもと、本研究は、フローマイクロリアクターの特長を活かして、有機化合物の合成に有用な種々の短寿命有機リチウム中間体を発生させるとともに、それらを利用した選択的合成反応を行うことにより、様々な低分子および高分子化合物の合成法を開発を行った結果をまとめたものである。</p> <p>第一章は還元的リチオ化によって発生させたカルバモイルリチウム種によるα-ケトアミド類の合成について述べたものである。フローマイクロリアクターを用いた高速混合によって極めて短時間でカルバモイルクロリドの還元的リチオ化によりカルバモイルリチウムを発生させ、速やかに酸塩化物などの求電子剤との反応を行ったところα-ケトアミド類を効率よく合成できることを明らかにした。また、カルバモイルチウムとクロロギ酸メチルとの反応によって生じたα-アミドエステルに対して不安定有機リチウム種を反応させることにより三成分カップリングによるα-ケトアミド合成ができることも見出</p>			

京都大学	博士（工学）	氏名	高橋 裕輔
<p>した。</p> <p>第二章はトリクロロエチレンの脱プロトン化によって生じるトリクロロビニルリチウムを中間体とした置換アルケンおよびアルキンの選択的合成について述べたものである。従来のバッチ型反応器を用いてトリクロロビニルリチウムを発生させた場合、LiClの脱離による分解を抑制することは実質上不可能であった。それに対して、フローマイクロリアクターを用いて温度と滞留時間を精密に制御することでLiClの脱離を抑えることができ、種々の求電子剤との反応によって1,1,2-トリクロロアルケンの合成が可能になることを見出した。さらに、滞留時間を長くすることによりLiClの脱離を起こさせ、生じた1,2-ジクロロエチンに対してCl/Li交換反応および求電子剤との反応を行うことにより1,2-二置換アルキンの合成も行えることも明らかにした。</p> <p>第三章は求電子性官能基を有するアリールリチウム種と二酸化炭素の反応によるカルボン酸および活性エステルの合成について述べたものである。すなわち、求電子性官能基を有する短寿命アリールリチウム種を発生させ、二酸化炭素を高速混合することにより、カルボキシル化が速やかに進行することを見出した。さらに、リアクター内で発生したリチウムカルボキシレートをプロトン化することによりカルボン酸が合成できる一方で、活性エステル化剤を反応させることによってワンフローで活性エステルの合成が行えることも明らかにした。</p> <p>第四章はフローマイクロリアクターを用いたリビングアニオン重合によるポリ <i>tert</i>-ブチルアクリレート の合成について述べたものである。アルキルリチウムなどを開始剤としてアニオン重合を行った場合、ポリマーの成長末端は有機リチウム種となる。従来、バッチ型反応器を用いて <i>tert</i>-ブチルアクリレート のアニオン重合により分子量分布の狭いポリマーを得るためには-78 °C という極低温や過剰量のリチウム塩の添加が必要であった。それに対して、フローマイクロリアクターを用いることにより-20 °C で分子量分布の制御されたポリマーを合成できることを見出した。さらに、温度と滞留時間を精密に制御することによってポリマー成長末端をメタクリレートの重合に利用でき、ブロックポリマーが合成できることも明らかにした。</p> <p>第五章はリビングアニオン重合によるポリペルフルオロメタクリレート類の合成について述べたものである。高機能性ポリマーとして知られるフッ素含有ポリマーの一種であるペルフルオロメタクリレート類のアニオン重合は、バッチ型反応器を用いた場合には分子量分布の制御に-78 °C といった極低温や過剰量のリチウム塩の添加が必要であった。それに対して、フローマイクロリアクターを用いることにより-40 °C でしかもリチウム塩の添加を行わずに分子量分布の狭いポリマーが得られることを明らかにした。さらに、温度と滞留時間を精密に制御することによって <i>tert</i>-ブチルメタクリレート とのABA型のトリブロックポリマーを合成できることも見出した。</p> <p>以上、本論文は、フローマイクロリアクターの特長を活かすことにより有機合成に有用な不安定有機リチウム中間体の発生と反応を制御するとともに、それらを組み合わせた多段階合成により低分子および高分子化合物の迅速かつ効率的な合成法の開発を行った研究をまとめたものであり、その成果は、実験的有機合成だけでなく、化学品の工業的生産にも寄与するものと期待される。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

本論文は、フローマイクロリアクターを用いた不安定有機リチウム活性種の発生と反応性制御に基づいた低分子および高分子合成について述べたものである。以下にその概要を示す。

1. カルバモイルクロリドの還元的リチオ化によるカルバモイルリチウムの発生においてフローマイクロリアクターを用いた高速混合が非常に有効であることを見出し、酸クロリド類との反応を行うことで効率よく α -ケトアミド類を合成できることを明らかにした。また、カルバモイルリチウムとクロロギ酸メチルとの反応によって生じた α -アミドエステルに対して不安定有機リチウム種を反応させることにより三成分カップリングによる α -ケトアミド合成ができることも見出した。

2. 従来のバッチ型反応器を用いてトリクロロビニルリチウムを発生させた場合、LiCl の脱離による分解を抑制することは実質上不可能であった。それに対して、フローマイクロリアクターを用いて温度と滞留時間を精密に制御することで LiCl の脱離を抑えることができ、種々の求電子剤との反応によって 1,1,2-トリクロロアルケンの合成が可能になることを見出した。さらに、滞留時間を長くすることにより LiCl の脱離を起こさせ、生じた 1,2-ジクロロエチンに対して Cl/Li 交換反応および求電子剤との反応を行うことにより 1,2-二置換アルキンの合成も行えることも明らかにした。

3. 求電子性官能基を有した短寿命アリールリチウム種を二酸化炭素でカルボキシル化することによって安息香酸誘導体を合成できることを見出した。これは、フローマイクロリアクターによって気相と液相が瞬時に混合されることでカルボキシル化反応が速やかに進行したためであると推定される。また、二酸化炭素との反応によって生じたカルボキシレートを活性エステル化剤と反応させることによって活性エステルのワンフロー合成も達成した。

4. 従来は-78℃といった極低温条件が必要であったアルキルリチウム種を開始剤とした *tert*-ブチルアクリレートのリビングアニオン重合において、フローマイクロリアクターを用いることにより-20℃でも分子量分布の狭いポリマーを合成できることを明らかにした。また、温度と滞留時間を精密に制御することによりリビング成長末端の失活を抑制し、メタクリレート類とのブロック重合も達成した。

5. 従来は反応性を制御するためにリチウム塩などの添加が必要であったフッ素含有メタクリレートのアニオン重合において、フローマイクロリアクターを用いることにより添加剤を用いなくても分子量分布の狭いポリマーを合成できることを明らかにした。また、温度と滞留時間を制御することにより *tert*-ブチルメタクリレートとの ABA 型のトリブロックポリマーの合成を達成した。

以上、本論文は、不安定有機リチウム中間体を經由するフローマイクロ合成に関する研究をまとめたものであり、新規で有用な知見を多く含んでおり、学術上、實際上、寄与するところがない。よって、本論文は、博士(工学)の学位論文としての価値あるものと認めた。また、平成28年3月23日、論文内容とそれに関連する事項について試問を行った結果、申請者が博士後期課程学位取得基準を満たしていることを確認し、合格と認めた。